

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001年6月21日 (21.06.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/43702 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 7/00, 1号 協和酸酵工業株式会社 技術研究所内 Yamaguchi (JP).
31/375, 31/665, 47/02, 47/18, 47/20
- (21) 国際出願番号: PCT/JP00/08853
- (22) 国際出願日: 2000年12月14日 (14.12.2000)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願平 11/355367
1999年12月15日 (15.12.1999) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 協和酸酵工業株式会社 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.) [JP/JP]; 〒100-8185 東京都千代田区大手町一丁目6番1号 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- (72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 長村 聡仁 (NAGAMURA, Satoru) [JP/JP]. 松田 尚志 (MATSUDA, Hisashi) [JP/JP]; 〒747-8522 山口県防府市協和町1番
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: STABILIZERS FOR L-ASCORBIC ACID-2-SODIUM PHOSPHATE

(54) 発明の名称: L-アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウムの安定化剤

(57) Abstract: Stabilizers for L-ascorbic acid-2-sodium phosphate which contain: (1) a compound having a thiol group or a disulfide bond; (2) sulfurous acid or its salt; or (3) an amino acid having a hydroxyl group.

(57) 要約:

本発明は、

- (1) チオール基もしくはジスルフィド結合を有する化合物、
(2) 亜硫酸もしくはその塩、または
(3) 水酸基を有するアミノ酸

を含有してなる L-アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウムの安定化剤
を提供する。

WO 01/43702 A1

明 細 書

L-アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウムの安定化剤

技術分野

本発明は、L-アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウムの安定化剤に関する。

背景技術

アスコルビン酸は、抗壞血病因子として知られ、肌のしみ、そばかす等の原因であるメラニン色素の沈着を抑える美白作用を有すること、コラーゲン代謝を促進し、こじわを予防すること、肌に潤いを与えること、また、最近では制癌効果を有すること等が報告されている。

しかし、アスコルビン酸およびその誘導体は、弱酸性の水溶液中では比較的安定であるのに対して中性ないしアルカリ性の水溶液中では容易に分解し、その機能を失い、着色するという性質をもっている。

そこで、アスコルビン酸およびその誘導体を安定化する目的で、例えば、特開平9-118613号公報では、L-アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウムと2価以上の金属の塩を含有する化粧料が開示されている。

また、特開平7-82127号公報では、L-アスコルビン酸誘導体とリジン、アルギニン等の塩基性アミノ酸を含有する化粧料が開示されている。

また、特開平10-1414号公報は、アスコルビン酸誘導体とセリン等を含有する皮膚化粧料を開示しているが、セリン等によるアスコルビン酸誘導体の安定化作用は知られていない。

発明の開示

本発明の目的は、L-アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウムの安定化剤を提供することにある。

本発明は、以下の1~11に関する。

1. (1) チオール基もしくはジスルフィド結合を有する化合物、
(2) 亜硫酸もしくはその塩、または
(3) 水酸基を有するアミノ酸
を含有してなる L-アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウムの安定化剤。
2. チオール基もしくはジスルフィド結合を有する化合物を含有してなる L-アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウムの安定化剤。
3. チオール基もしくはジスルフィド結合を有する化合物が還元型グルタチオン、システインまたはメチオニンである上記 1 あるいは 2 記載の L-アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウムの安定化剤。
4. 亜硫酸もしくはその塩を含有してなる L-アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウムの安定化剤。
5. 亜硫酸もしくはその塩が亜硫酸ナトリウムまたは亜硫酸水素ナトリウムである上記 1 あるいは 4 記載の L-アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウムの安定化剤。
6. 水酸基を有するアミノ酸を含有してなる L-アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウムの安定化剤。
7. 水酸基を有するアミノ酸がセリンまたはスレオニンである上記 1 あるいは 6 記載の L-アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウムの安定化剤。
8. L-アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウムに、
(1) チオール基もしくはジスルフィド結合を有する化合物、
(2) 亜硫酸もしくはその塩、または
(3) 水酸基を有するアミノ酸
を配合することを特徴とする L-アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウムの安定化方法。
9. L-アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウムおよび
(1) チオール基もしくはジスルフィド結合を有する化合物、または
(2) 亜硫酸もしくはその塩

を含有してなる組成物。

10. L-アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウムおよび

(1) チオール基もしくはジスルフィド結合を有する化合物、または

(2) 亜硫酸もしくはその塩

を含有してなる化粧料。

11. L-アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウムおよび

(1) チオール基もしくはジスルフィド結合を有する化合物、

(2) 亜硫酸もしくはその塩、または

(3) 水酸基を有するアミノ酸

を含有してなる口腔用組成物。

本発明において、チオール基もしくはジスルフィド結合を有する化合物としては、分子内にチオール基またはジスルフィド結合を有するものであれば特に限定されないが、水溶性のものが好ましく、その好ましい具体例としては、還元型グルタチオン、システイン、ジチオスレイトール、メルカプトエタノール、エタンジチオール、メチオニン等があげられ、さらに好ましくは、還元型グルタチオン、システイン、メチオニンがあげられる。

チオール基もしくはジスルフィド結合を有する化合物は、L-アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウムに対して、好ましくは0.001~10倍量(モル)、より好ましくは0.1~0.5倍量(モル)用いられる。

本発明において、亜硫酸塩としては、亜硫酸とアルカリ金属またはアルカリ土類金属等との塩、好ましくは、アルカリ金属との塩、さらに好ましくはナトリウム、カリウムとの塩があげられ、例えば、亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸カリウム、亜硫酸水素カリウム等、より好ましくは、亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウムがあげられる。

亜硫酸もしくはその塩は、L-アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウムに対して、好ましくは0.001~10倍量(モル)、より好ましくは0.01~1

倍量（モル）、さらに好ましくは 0.1～0.5 倍量（モル）用いられる。

本発明において、水酸基を有するアミノ酸としては、例えば、セリン、スレオニン、チロシン等があげられ、セリン、スレオニンがより好ましい。

水酸基を有するアミノ酸は、L-アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウムに対して、好ましくは 0.001～10 倍量（モル）、より好ましくは 0.01～1 倍量（モル）、さらに好ましくは 0.1～0.5 倍量（モル）用いられる。

本発明の安定化剤は、例えば、L-アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウムの水溶液等に添加して使用されるが、pH 3～9、特に pH 3～7 の水溶液に使用すると効果的である。

本発明の化粧料は、必要に応じて、顔料、香料、防腐剤、界面活性剤、抗酸化剤、紫外線吸収剤等を配合し、例えば、特開平 7-82127 号公報、特開平 9-118613 号公報、特開平 10-1414 号公報等に記載の方法に準じて、調製することが可能である。

顔料としては、タール系色素、酸化鉄、酸化チタン、酸化亜鉛等の顔料があげられる。

香料としては、麝香等の動物性香料、ペパーミント油、レモン油、ローズ油等の植物性香料、ベンジルアルコール、アニソール等の合成香料等があげられる。

防腐剤としては、パラベン、メチルパラベン、p-オキシ安息香酸エチル、p-オキシ安息香酸ブチル等があげられる。

界面活性剤としては、セチル硫酸ナトリウム等の陰イオン性界面活性剤、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン多価アルコール脂肪酸エステル、脂肪酸エステル硬化ヒマシ油、多価アルコール脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル等の非イオン性界面活性剤、テトラアルキルアンモニウム塩等の陽イオン性界面活性剤、ベタイン型、スルホベタイン型、スルホアミノ酸型、N-ステアロイル-L-グルタミン酸ナトリウム等の両イオン性界面活

性剤等があげられる。

抗酸化剤としては、ジブチルヒドロキシトルエン等があげられる。

紫外線吸収剤としては、パラメトキシケイ皮酸 2-エチルヘキシル、4-tert-ブチル-4'-メトキシジベンゾイルメタン等があげられる。

本発明の化粧料の剤型としては、クリーム、乳液、化粧水、美容液、パック、化粧液、パウダー等があげられる。例えば、乳液の場合は、油相および水相をそれぞれ加熱したものを乳化分散して冷却する公知の方法により製造することができる。

本発明の化粧料全量中の L-アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウムの配合量は 0.001~10 重量%が好ましく、0.01~5 重量%であるのがより好ましい。

前記の顔料、香料、防腐剤、界面活性剤、抗酸化剤、紫外線吸収剤等は、本発明の目的を達成できる範囲内の量が配合される。

本発明の口腔用組成物は、必要に応じて、界面活性剤、粘結剤、粘稠剤、甘味料、香味料、防腐剤、研磨剤、湿潤剤等を配合し、例えば、特開平 8-99849 号公報等に記載の方法に準じて、調製することが可能である。

界面活性剤としては、アルキル硫酸ナトリウム、N-アシルザルコシン酸ナトリウム、N-アシルグルタミン酸等の陰イオン性界面活性剤、糖脂肪酸エステル、糖アルコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、脂肪酸エタノールアミド等の非イオン性界面活性剤等があげられる。

粘結剤としては、カルボキシセルロースナトリウム、メチルセルロース等のセルロース誘導体、キサントガム、トラガカントガム、カラヤガム、アラビアガム等のガム類、ポリビニルピロリドン等の合成粘結剤等があげられる。

粘稠剤としては、ソルビット、グリセリン、エチレングリコール、キシリトール等があげられる。

甘味料としては、アスパルチルフェニルアラニンメチルエステル、ステビオサイド等があげられる。

香料としては、サッカリンナトリウム、ペパーミント油、スペアミント油、メントール等があげられる。

防腐剤としては、p-オキシ安息香酸エチル、p-オキシ安息香酸ブチル等があげられる。

研磨剤としては、炭酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、無水ケイ酸、水酸化アルミニウム等があげられる。

湿潤剤としては、グリセリン、ソルビトール等があげられる。

本発明の口腔用組成物は、歯磨剤、マウスウォッシュ、歯肉マッサージ用クリーム、液状もしくはペースト状の局所塗布剤またはチューインガム等の剤型とすることが可能である。

本発明の口腔用組成物全量中のL-アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウムの配合量は0.001~10重量%が好ましく、0.01~5重量%であるのがより好ましい。

前記の界面活性剤、粘結剤、粘稠剤、甘味料、香料、防腐剤、研磨剤、湿潤剤等は、本発明の目的を達成できる範囲内の量が配合される。

本発明の安定化方法および組成物の実施における各条件は、前記の安定化剤等における条件と同様に設定することができる。

以下に、実施例により本発明の態様を説明する。

発明を実施するための最良の形態

実施例 1

L-アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウム 1.5g、防腐剤としてメチルパラベン 0.05g を水に溶解し、pH を 0.1mol/L 塩酸水溶液および 0.1mol/L 水酸化ナトリウム水溶液にて 5 に調整後、L-アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウムの 30g/L の溶液(0.084mol/L)になるように水を添加した。この溶液に還元型グルタチオンを 0.1mol 添加し、60℃にて放置し、0、3、6

日後に 430nm における吸光度 (OD) を測定 (試験区) した。還元型グルタチオンを添加しない以外は同様に調製したものをコントロールとして比較した。その結果を表-1 に示す。

表-1

	コントロール	試験区
0 日	0.0031	0.0031
3 日	1.0379	0.0068
6 日	1.4928	0.0273

実施例 2

L-アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウム 1.5g、防腐剤としてメチルパラベン 0.05g を水に溶解し、pH を 0.1mol/L 塩酸水溶液および 0.1mol/L 水酸化ナトリウム水溶液にて 5 に調整後、L-アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウムの 30g/L の溶液 (0.084mol/L) になるように水を添加した。この溶液にシステインを 0.1mol (試験区-1) または 0.01mol (試験区-2) 添加し、60°C にて放置し、0、3、6 日後に 430nm における OD を測定した。システインを添加しない以外は同様に調製したものをコントロールとして比較した。その結果を表-2 に示す。

表-2

	コントロール	試験区-1	試験区-2
0 日	0.0031	0.0031	0.0031
3 日	1.0379	0.0074	0.0354
6 日	1.4928	0.0363	0.5618

実施例 3

L-アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウム 1.5g、防腐剤としてメチルパラベン 0.05g を水に溶解し、pH を 0.1mol/L 塩酸水溶液および 0.1mol/L 水酸化ナトリウム水溶液にて 5 に調整後、L-アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウムの 30g/L の溶液 (0.084mol/L) になるように水を添加した。この溶液に亜硫酸ナトリウムを 0.1mol (試験区-1) または 0.02mol (試験区-2)

添加し、60℃にて放置し、0、3、6 日後に 430nm における OD を測定した。亜硫酸ナトリウムを添加しない以外は同様に調製したものをコントロールとして比較した。その結果を表-3 に示す。

表-3

	コントロール	試験区-1	試験区-2
0 日	0.0031	0.0031	0.0031
3 日	1.0379	0.0023	0.0043
6 日	1.4928	0.0043	0.0995

実施例 4

L-アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウム 1.5g、防腐剤としてメチルパラベン 0.05g を水に溶解し、pH を 0.1mol/L 塩酸水溶液および 0.1mol/L 水酸化ナトリウム水溶液にて 5 に調整後、L-アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウムの 30g/L の溶液(0.084mol/L)になるように水を添加した。この溶液に亜硫酸水素ナトリウムを 0.1mol(試験区-1)または 0.02mol(試験区-2)添加し、60℃にて放置し、0、3、6 日後に 430nm における OD を測定した。亜硫酸水素ナトリウムを添加しない以外は同様に調製したものをコントロールとして比較した。その結果を表-4 に示す。

表-4

	コントロール	試験区-1	試験区-2
0 日	0.0031	0.0031	0.0031
3 日	1.0379	0.0026	0.0037
6 日	1.4928	0.0042	0.0779

実施例 5

L-アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウム 1.5g、防腐剤としてメチルパラベン 0.05g を水に溶解し、pH を 0.1mol/L 塩酸水溶液にて 5 に調整後、L-アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウムの 30g/L の溶液(0.084mol/L)になるように水を添加した。この溶液にセリンを 0.1mol 添加し、60℃に

て放置し、0、3日後に 430nm における OD を測定した。セリンを添加しない以外は同様に調製したものをコントロールとして比較した。その結果を表-5 に示す。

表-5

	コントロール	試験区
0 日	0.0039	0.0039
3 日	1.0344	0.5187

実施例 6

L-アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウム 1.5g、防腐剤としてメチルパラベン 0.05g を水に溶解し、pH を 0.1mol/L 塩酸水溶液にて 5 に調整後、L-アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウムの 30g/L の溶液 (0.084mol/L) になるように水を添加した。この溶液にスレオニンを 0.1mol 添加し、60℃にて放置し、0、3日後に 430nm における OD を測定した。スレオニンを添加しない以外は同様に調製したものをコントロールとして比較した。その結果を表-6 に示す。

表-6

	コントロール	試験区
0 日	0.0039	0.0039
3 日	1.0344	0.4827

実施例 7

L-アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウム 1.5g、防腐剤としてメチルパラベン 0.05g を水に溶解し、pH を 0.1mol/L 塩酸水溶液にて 5 に調整後、L-アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウムの 30g/L の溶液 (0.084mol/L) になるように水を添加した。この溶液にメチオニンを 0.1mol 添加し、60℃にて放置し、0、3日後に 430nm における OD を測定した。メチオニンを添加しない以外は同様に調製したものをコントロールとして比較した。その結果を表-7 に示す。

表-7

	コントロール	試験区
0 日	0.0031	0.0031
3 日	1.0379	0.3460

実施例 8

L-アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウム 1.5g、防腐剤としてメチルパラベン 0.05g を水に溶解し、pH を 0.1mol/L 塩酸水溶液および水酸化ナトリウム水溶液にて 6 に調整後、L-アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウムの 30g/L の溶液(0.084mol/L)になるように水を添加した。この溶液に亜硫酸ナトリウムを 0.1mol(試験区-1)または亜硫酸水素ナトリウムを 0.1mol(試験区-2)添加し、60℃にて放置し、0、3 日後に 430nm における OD を測定した。亜硫酸ナトリウムまたは亜硫酸水素ナトリウムを添加しない以外は同様に調製したものをコントロールとして比較した。その結果を表-8 に示す。

表-8

	コントロール	試験区-1	試験区-2
0 日	0.0031	0.0031	0.0031
3 日	0.8106	0.0070	0.0070

実施例 9

L-アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウム塩 1.5g、防腐剤としてメチルパラベン 0.05g を水に溶解し、pH を 0.1mol/L 塩酸水溶液および 0.1mol/L 水酸化ナトリウム水溶液にて 7 に調整後、30g/L の溶液(0.084mol/L)になるように水を添加した。この溶液に亜硫酸ナトリウムを 0.1mol(試験区-1)または亜硫酸水素ナトリウムを 0.1mol(試験区-2)添加し、60℃にて放置し、0、3 日後に 430nm における OD を測定した。亜硫酸ナトリウムまたは亜硫酸水素ナトリウムを添加しない以外は同様に調製し

たものをコントロールとして比較した。その結果を表-9に示す。

表-9

	コントロール	試験区-1	試験区-2
0日	0.0031	0.0031	0.0031
3日	0.0905	0.0170	0.0167

前記の実施例の結果より、本発明のL-アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウムの安定化剤がL-アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウムの分解を防ぎ、L-アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウムを含む溶液の着色を抑制していることがわかる。

産業上の利用可能性

本発明により、L-アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウムの安定化剤が提供される。

請 求 の 範 囲

1. (1) チオール基もしくはジスルフィド結合を有する化合物、

(2) 亜硫酸もしくはその塩、または

(3) 水酸基を有するアミノ酸

を含有してなるL-アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウムの安定化剤。

2. チオール基もしくはジスルフィド結合を有する化合物を含有してなるL-アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウムの安定化剤。

3. チオール基もしくはジスルフィド結合を有する化合物が還元型グルタチオン、システインまたはメチオニンである請求の範囲1あるいは2記載のL-アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウムの安定化剤。

4. 亜硫酸もしくはその塩を含有してなるL-アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウムの安定化剤。

5. 亜硫酸もしくはその塩が亜硫酸ナトリウムまたは亜硫酸水素ナトリウムである請求の範囲1あるいは4記載のL-アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウムの安定化剤。

6. 水酸基を有するアミノ酸を含有してなるL-アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウムの安定化剤。

7. 水酸基を有するアミノ酸がセリンまたはスレオニンである請求の範囲1あるいは6記載のL-アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウムの安定化剤。

8. L-アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウムに、

(1) チオール基もしくはジスルフィド結合を有する化合物、

(2) 亜硫酸もしくはその塩、または

(3) 水酸基を有するアミノ酸

を配合することを特徴とするL-アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウムの安定化方法。

9. L-アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウムおよび

(1) チオール基もしくはジスルフィド結合を有する化合物、または

(2) 亜硫酸もしくはその塩

を含有してなる組成物。

10. L-アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウムおよび

(1) チオール基もしくはジスルフィド結合を有する化合物、または

(2) 亜硫酸もしくはその塩

を含有してなる化粧料。

11. L-アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウムおよび

(1) チオール基もしくはジスルフィド結合を有する化合物、

(2) 亜硫酸もしくはその塩、または

(3) 水酸基を有するアミノ酸

を含有してなる口腔用組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/08853

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ A61K7/00, 31/375, 31/665, 47/02, 47/18, 47/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP, 63-146811, A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 18 June, 1988 (18.06.88) & US, 4929378, A & DE, 3721545, A & FR, 2600887, A	1-3,8-11 4-7
X	JP, 10-1414, A (Kanebo, LTD.), 06 January, 1998 (06.01.98) (Family: none)	1,6-8,11
Y	JP, 5-17431, A (Seiko Epson Corporation), 26 January, 1993 (26.01.93) (Family: none)	1-3,8-11
Y	JP, 11-92326, A (Shiseido Company, Limited.), 06 April, 1999 (06.04.99) (Family: none)	1-3,8-11
Y	JP, 37-2895, B1 (Kabushiki Kaisha Kokuryuudo), 29 May, 1962 (29.05.62) (Family: none)	1,4,5,8-11
A	JP, 3-109308, A (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.), 09 May, 1991 (09.05.91) (Family: none)	1-11
A	JP, 3-275610, A (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.),	1-11

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
02 March, 2001 (02.03.01)Date of mailing of the international search report
13 March, 2001 (13.03.01)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/08853

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	06 December, 1991 (06.12.91) (Family: none)	
A	JP, 7-82127, A (Kanebo, LTD.), 28 March, 1995 (28.03.95) (Family: none)	1-11
A	JP, 9-118613, A (Kanebo, LTD.), 06 May, 1997 (06.05.97) (Family: none)	1-11

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ A61K7/00、31/375、31/665、47/02、47/18、47/20

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ A61K

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	JP 63-146811 A (武田薬品工業株式会社) 18 6月 1988 (18.06.88) & US 4929378 A & DE 3721545 A & FR 2600887 A	1-3, 8-11 4-7
X	JP 10-1414 A (鐘紡株式会社) 6 1月 1998 (06.01.98) (ファミリーなし)	1, 6-8, 11
Y	JP 5-17431 A (セイコーエプソン株式会社) 26 1月 1993 (26.01.93) (ファミリーなし)	1-3, 8-11
Y	JP 11-92326 A (株式会社資生堂) 6 4月 1999 (06.04.99) (ファミリーなし)	1-3, 8-11

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 02.03.01

国際調査報告の発送日 13.03.01

国際調査機関の名称及びあて先
 日本国特許庁 (ISA/JP)
 郵便番号 100-8915
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)
 大宅 郁治 印
 電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 37-2895 B1 (株式会社黒龍堂) 29 5月 1962 (29.05.62) (ファミリーなし)	1, 4, 5, 8-11
A	JP 3-109308 A (協和醗酵工業株式会社) 9 5月 1991 (09.05.91) (ファミリーなし)	1-11
A	JP 3-275610 A (協和醗酵工業株式会社) 6 12月 1991 (06.12.91) (ファミリーなし)	1-11
A	JP 7-82127 A (鐘紡株式会社) 28 3月 1995 (28.03.95) (ファミリーなし)	1-11
A	JP 9-118613 A (鐘紡株式会社) 6 5月 1997 (06.05.97) (ファミリーなし)	1-11